

PHTHALIMIDINE DERIVATIVE**BEST AVAILABLE COPY**

Patent number: JP62185070
Publication date: 1987-08-13
Inventor: MORISAWA YASUHIRO; KATAOKA MITSURU;
NAGAHORI HITOSHI; SAITO FUJIO; KOIKE HIROYUKI
Applicant: SANKYO CO
Classification:
- international: (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495;
A61K31/535; A61K31/54; C07D209/46; C07D209/48;
C07D307/88; C07D521/00
- european:
Application number: JP19860027278 19860210
Priority number(s): JP19860027278 19860210

Report a data error here

Abstract of JP62185070

NEW MATERIAL:The compound of formula I [R1 is A-ONO2 (A is OH or alkylene which may have nitroxy) or B-NR4R5 (B is alkylene; R4 is H or alkyl; R5 is alkyl, aryl, etc., or together with adjacent N form cyclic amino); R2 is H, alkoxy, group of formula II (R4<a> and R5<a> are R4 and R5), etc., when R1 is A-ONO2 and R2 is O-A'-ONO2, CONH-A'-ONO2 (A' is A), etc., when R1 is B-NR4R5; R3 is H, NO2, alkanoylamino, etc.] and its acid addition salt. **EXAMPLE:**N-2-nitroxyethyl-5-chlorophthalimidine.

USE:The compound has selective collateral vasodilating activity which is one of characteristics of nitroglycerol and is useful as a remedy for ischemic cardiopathy, especially remedy for stenocardia.

PREPARATION:The objective compound of formula VI can be produced by reacting the compound of formula III (R2<a> is H, alkoxy, OH, etc.) with the compound of formula IV (A" is A excluding nitroxy present as a substituent group) and subjecting the resultant compound of formula V to reduction and nitration.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-185070

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)8月13日

C 07 D 209/46

A 61 K 31/40

31/445

31/495

31/535

31/54

C 07 D 521/00

// C 07 D 209/48

307/88

ABS

7306-4C

7306-4C

6640-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全21頁)

⑮ 発明の名称 フタルイミジン誘導体

⑯ 特 願 昭61-27278

⑰ 出 願 昭61(1986)2月10日

⑱ 発 明 者 森 沢 靖 弘 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑱ 発 明 者 片 岡 満 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑱ 発 明 者 永 堀 均 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑱ 発 明 者 斉 藤 富士夫 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑱ 発 明 者 小 池 博 之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑲ 出 願 人 三 共 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6
 ⑳ 代 理 人 弁 理 士 櫻 出 庄 治

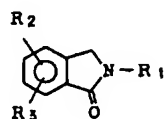
明 細 書

1 発 明 の 名 称

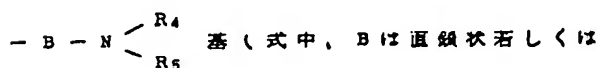
フタルイミジン誘導体

2 特 許 請 求 の 範 囲

一般式



〔式中、R₁は式-A-ONO₂基(式中、Aは置換基として水酸基またはニトロキシ基を有しているもよい直鎖状若しくは分枝鎖状の低級アルキレン基を示す。)を示すかあるいは式



分枝鎖状の低級アルキレン基を示し、R₄は水素原子または低級アルキル基を示し、R₅は低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示すか、あるいはR₄とR₅が一緒になつて環状する窒素

原子と共に環状窒素原子に酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、イミノ基若しくはカルボニル基が介していてもよい、さらに置換分として低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、置換されてもよい低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、置換されてもよいアリールアシル基若しくはヘテロアリールアシル基を有していてもよい環状アミノ基を示す。)を示し、

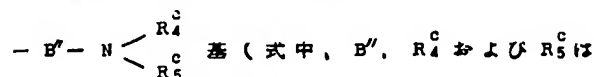
R₁が式-A-ONO₂基を示すとき、R₂は水素原子、置換基として水酸基および/若しくはニトロキシ基を有していてもよい低級アルコキシ基、式-O $\begin{matrix} \nearrow R_4^a \\ \searrow R_5^a \end{matrix}$ 基(式中、R₄^aおよびR₅^a

は同一または異なつて前述したR₄およびR₅と

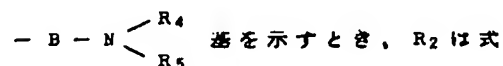
同意義を示す基を授けず。)、式-O-B'-N $\begin{matrix} \nearrow R_4^b \\ \searrow R_5^b \end{matrix}$

基(式中、B'、R₄^bおよびR₅^bは同一または異な

つて前述したB、R₄およびR₅と同意義を示す基を表わす。)式-CONH-R₆基(式中、R₆は水素原子、低級アルキル基または式



同一または異なつて前述したB、R₄およびR₅と同意義を示す基を表わす。)を示す。)、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基またはハロゲン原子を示し、R₁が式



-O-A'-ONO₂基、式-O-(CH₂)_n-OONH-A'-ONO₂基または式-CONH-A'-ONO₂基(式中、A'は前述したAと同意義を示す基を示し、nは1乃至4の整数を示す。)を示し、

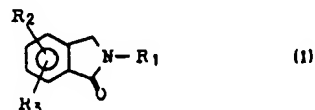
R₃は水素原子、ニトロ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。)を有するフタルイミジン誘導体及びその

作用を選択的に有し、さらにfirst-pass効果を受けにくく、その作用は持続的であることを認め、従つて虚血性心疾患治療剤、特に狭心症治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

発明の構成

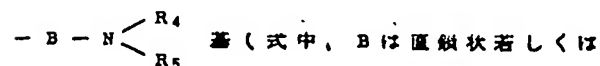
本発明のフタルイミジン誘導体は、

一般式、



を有する化合物およびその薬理学的に許容される塩である。

上記式中、R₁は式-A-ONO₂基(式中、Aは置換基として水酸基またはニトロキシ基を有していてもよい直鎖状若しくは分枝鎖状の低級アルキル基を示す。)を示すかあるいは式



薬理学的に許容される置付加塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野および発明の目的

硝酸エステル系薬剤としては古くからニトログリセリンが临床上、舌下投与法のもとに狭心症に常用されているが、不活性代謝物に変換されるfirst-pass effect(初回通過効果)を受けやすいことによるBioavailability(生物学的利用能)に問題があり、経口的に用いられていない。従つて、狭心症の発症に備えて予防的に服用することはできないので、常に発症後の救急的用法に限られている。また、ニトログリセリンは投与量によつては血圧低下、起立性低血圧、反射性頻脈(心拍数の増加)、頭痛、めまい、悪心、嘔吐など、好ましくない作用を有し、かかる副作用の改善が望まれている。

本発明者らは、これらの課題について考察し、研究を重ねた結果、後記一般式(I)で表わされる新規なフタルイミジン誘導体が、ニトログリセリンの有する一つの特徴である側副血行路拡張

分枝鎖状の低級アルキレン基を示し、R₄は水素原子または低級アルキル基を示し、R₅は低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルカノイル基、アリール基またはアラール基を示すか、あるいはR₄とR₅が一緒になつて隣接する置換原子と共に環炭素原子に酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、イミノ基若しくはカルボニル基が介していてもよい、さらに置換分として低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシカルボニル基、アラールオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、置換されてもよい低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、置換されてもよいアリールアシル基若しくはヘテロアリールアシル基を有していてもよい環状アミノ基を示す。)を示し、

R₁が式-A-ONO₂基を示すとき、R₂は水素原子、置換基として水酸基および/若しくはニトロキシ基を有していてもよい低級アルコキシ基、

式 $\text{—O—CH}_2\text{—N} \begin{matrix} \text{R}_4^a \\ \text{R}_5^a \end{matrix}$ 基 (式中、 R_4^a および R_5^a は同一または異なつて前述した R_4 および R_5 と同意義を示す基を表わす。)、

式 $\text{—O—B'—N} \begin{matrix} \text{R}_4^b \\ \text{R}_5^b \end{matrix}$ 基 (式中、 B' 、 R_4^b および R_5^b は同一または異なつて前述した B 、 R_4 および R_5 と同意義を示す基を表わす。)、式

—CONH—R_6 基 (式中、 R_6 は水素原子、低級アルキル基または式 $\text{—B''—N} \begin{matrix} \text{R}_4^c \\ \text{R}_5^c \end{matrix}$ 基 (式中、 B'' 、

R_4^c および R_5^c は同一または異なつて前述した B 、 R_4 および R_5 と同意義を示す基を表わす。)) を示す。)、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基またはハロゲン原子を示し、

R_1 が式 $\text{—B—N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ 基を示すとき、 R_2 は式

—O—A'—ONO_2 基、式 $\text{—O—(CH}_2)_n\text{CONH—A'—ONO}_2$ 基または式 —CONH—A'—ONO_2 基 (式中、 A' は前述し

乃至 8 個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 B 、 B' および B'' は例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン

($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH—CH}_2\text{—} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH}_2\text{—CH—} \end{matrix}$)、テトラメチレン、1

2-ブチレン ($\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH—CH}_2\text{—} \end{matrix}$)、ペンタメチレン、

ヘキサメチレンのような炭素数 1 乃至 8 個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 R_4 、 R_4^a 、 R_4^b および R_4^c は水素原子または例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルのような炭素数 1 乃至 4 個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示し、 R_5 、 R_5^a 、 R_5^b および R_5^c は例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルのような炭素数 1 乃至 4 個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルのような炭素数 3 乃至 6 個を有するシクロア

ル基 A と同意義を示す基を示し、 R は 1 乃至 4 の炭素数を示す。) を示し、

R_3 は水素原子、ニトロ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。

前記一般式 (I) において R_1 および R_2 に含まれる A および A' は、好適には例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン ($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH—CH}_2\text{—} \end{matrix}$)、2-ヒドロキシトリメチレン

($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—OH}_2\text{—CH—} \end{matrix}$)、2-ニトロオキシトリメチレン

($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—OH—CH—CH}_2\text{—} \end{matrix}$)、2-ニトロオキシトリメチレン

($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH}_2\text{—CH—CH}_2\text{—} \\ | \\ \text{ONO}_2 \end{matrix}$)、テトラメチレン、1,2-

エブチレン ($\begin{matrix} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{—CH—CH}_2\text{—} \end{matrix}$)、ペンタメチレン、ヘ

キサメチレンのような置換基として水酸基若しくはニトロキシ基を有していてもよい炭素数 1

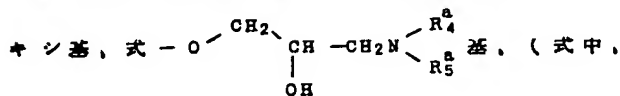
ルキル基、例えばアセチル、プロピオニル、n-ブチリル、イソブチリルのような炭素数 2 乃至 4 個を有するアルカノイル基、例えばフェニル、o、m、p-トリル、o、m、p-メトキシフェニル、o、m、p-ニトロフェニル、o、m、p-クロロフェニルのようなアリアル基、例えばベンジル、o、m、p-メチルベンジル、o、m、p-メトキシベンジル、o、m、p-クロロベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピルのようなアラルキル基を示すか、あるいは R_4 と R_5 、 R_4^a と R_5^a 、 R_4^b と R_5^b あるいは R_4^c と R_5^c が一緒になつて隣接する窒素原子と共に形成する例えば 1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、2-オキサゾ-1-ピロリジニル、2-オキサゾピペリジノ、4-オキサゾピペリジノ、2-オキサゾモルホリノ、3-チアゾリジニル、6[N-、O6[N-、O26[N-基のような環状アミノ基を示し、さらに例えば 2-メチルピペリジノ、4-メチルピペリジノ、2,6-ジメチルピペリジノ、2-エチルピペリ

ジノ、4-メチル-1-ビペラジニル、4-フエニル-1-ビペラジニル、4-*p*-メチルフエニル-1-ビペラジニル、4-*p*-メトキシフエニル-1-ビペラジニル、4-*p*-クロロフエニル-1-ビペラジニル、4-(2-ピリジル)-1-ビペラジニル、2-メトキシカルボニル-1-ピロリジニル、2-エトキシカルボニル-1-ビペラジニル、4-エトキシカルボニル-1-ビペラジニル、4-ベンジルオキシカルボニル-1-ビペラジニル、4-メタンサルホニル-1-ビペラジニル、4-ベンゼンサルホニル-1-ビペラジニル、4-ホルミル-1-ビペラジニル、4-アセチル-1-ビペラジニル、4-ヘキサノイル-1-ビペラジニル、4-アクロイル-1-ビペラジニル、4-ベンゾイル-1-ビペラジニル、4-*p*-メチルベンゾイル-1-ビペラジニル、4-*p*-メトキシベンゾイル-1-ビペラジニル、4-ニコチノイル-1-ビペラジニル、4-イソニコチノイル-1-ビペラジニルのような置換基と

式 $\text{—O—B'—N} \begin{matrix} R_4^b \\ R_5^b \end{matrix}$ 基(式中、 B' 、 R_4^b および R_5^b は前述した B 、 R_4 および R_5 と同意義を示す。)、

式 —CONH—R_6 基(式中、 R_6 は水素原子、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基または式 $\text{—B''—N} \begin{matrix} R_4^c \\ R_5^c \end{matrix}$ 基(式中、 B'' 、 R_4^c および R_5^c は前述した B 、 R_4 および R_5 と同意義を示す。))を示す。)、水酸基、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノのような炭素数2乃至4個を有するアルカノイルアミノ基、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、*n*-プロポキシカルボニルアミノ、*n*-ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノのような炭素数2乃至4個を有するアルコキシカルボニルアミノ基、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、*n*-ブ

して低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、低級アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルカノイル、低級アルケノイル、アリールアシル若しくはヘテロアリールアシルを有している環状アミノ基であつてもよく、 R_2 は、 R_1 が —A—ONO_2 の場合、水素原子または例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-ニトロオキシプロポキシ、2,3-ジニトロオキシプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシのような置換基として水酸基および/若しくはニトロキシ基を有していてもよい炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルコキシ基、式 $\text{—O—CH}_2\text{—CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{—CH}_2\text{N} \begin{matrix} R_4^a \\ R_5^a \end{matrix} \end{matrix}$ 基、(式中、



R_4^a および R_5^a は前述した R_4 および R_5 と同意義を示す。)、

チリルオキシ、イソブチリルオキシのような炭素数2乃至4個を有するアルカノイルオキシ基または、フッ素、塩素、臭素のようなハロゲン原子を示し、

R_1 が $\text{B—N} \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$ 基を示す場合には、 R_2

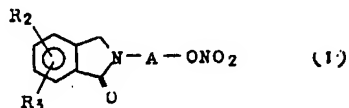
は式 —O—A'—ONO_2 基、式 $\text{—O—(CH}_2)_n\text{CONH—A'—ONO}_2$ 基または式 —CONH—A'—ONO_2 基(式中、 A' は前述した A と同意義を示し、 n は1乃至4の整数を示す。)を示し、

R_3 は水素原子、ニトロ基、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノのような炭素数2乃至4個を有するアルカノイルアミノ基、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、*n*-プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、*n*-ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノのような炭素数2乃至4個を有するアルコキシカルボニルアミノ基、例えばメトキシ、

エトキシ、ロープロポキシ、イソプロポキシ、ローブトキシ、イソブトキシのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基または例えばフッ素、塩素、臭素のようなハロゲン原子を示す。

前記一般式(1)におけるさらに好適な化合物としては、その置換基 R_1 が式 $-A-ONO_2$ を囲む

一般式



(式中、A、 R_2 および R_3 は前述したものと同意義を示す。)

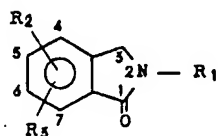
で表わされる化合物をあげることができる。

前記一般式(1)を有する化合物において、塩基性を示す化合物は必要に応じて薬理学的に許容される酸付加塩の形にすることができる。その場合の酸付加塩としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸のような

鉱酸の塩および酢酸、シユウ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、安息香酸のような有機酸の塩をあげることができる。

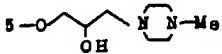

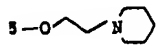
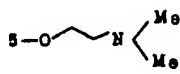
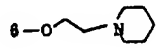
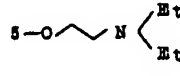
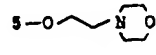
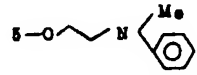
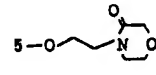
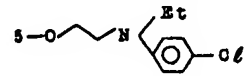
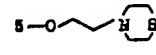
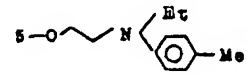
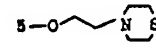
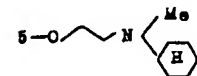
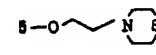
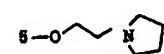
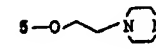
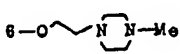

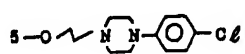
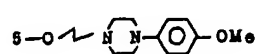
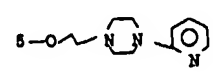
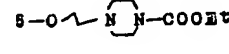

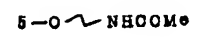
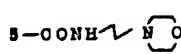
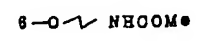


なお、前記一般式(1)を有する化合物において、不斉炭素原子が存在する化合物は光学異性体が存在する。従つて、目的化合物(1)が光学異性体の混合物で得られる場合には、常法により光学分割して、それぞれの異性体を得ることができる。前記一般式(1)を有する化合物においては光学異性体及び光学異性体の混合物がすべて単一の式で示されているが、これにより本発明の記載の範囲は限定されるものではない。





















本発明による前記一般式(1)で示される代表的な化合物を以下に具体的に例示する。

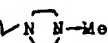


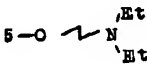




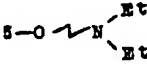
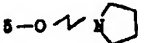
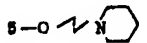

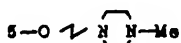

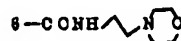






















	R_1	R_2	R_3
1	$-CH_2CH_2ONO_2$	H	H
2	"	5-OMe	4-NO ₂
3	"	5-OMe	6-NO ₂
4	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	H
5	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -ONO ₂	4-NO ₂
6	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ O	H
7	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ S	H
8	"	6-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ O	H
9	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ (Et) ₂	H


	R_1	R_2	R_3
10	$-CH_2CH_2ONO_2$	5-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ (Et) ₂	4-NO ₂
11	"	"	6-NO ₂
12	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -NHPr-n	H
13	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -NH-Bu-t	H
14	"	"	6-NO ₂
15	"	6-O-CH ₂ -CH ₂ -NH-Bu-t	H
16	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ -N ₂ -C ₆ H ₅	H
17	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ -N ₂ -COOEt	H
18	"	5-O-CH ₂ -CH ₂ -N ₂ -N ₂ -Me	H

R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃
1 a. $-\text{CH}_2\text{CHONO}_2$		4-NO ₂	2 a. $-\text{CH}_2\text{CHONO}_2$		H
2 a. "	"	6-NO ₂	2 b. "		H
2 l. "		H	3 a. "		H
2 2. "		H	3 l. "		H
2 3. "		H	3 2. "		H
2 4. "		H	3 3. "		H
2 5. "		H	3 4. "		H
2 6. "		H	3 5. "		H
2 7. "		H	3 6. "		H
R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃
3 7. $-\text{CH}_2\text{CHONO}_2$		H	4 a. $-\text{CH}_2\text{CHONO}_2$	6-OH	5-NO ₂
3 8. "		H	4 l. "	6-OH	7-NO ₂
3 9. "		H	4 8. "	6-CONH ₂	H
4 a. "		H	4 9. "	6-CONHMe	H
4 l. "		H	5 a. "	6-CONHEt	H
4 2. "		H	5 l. "		H
4 3. "		H	5 2. "		H
4 4. "		H	5 3. "		H
4 5. "	5-OH	4-NO ₂	5 4. "		H

R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃
55. $-\text{CH}_2-\text{ONO}_2$	6- $\text{ONH}-\text{N}$ 	H	64. $-\text{CH}_2-\text{ONO}_2$	6- NHCOOPr	H
56. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$  -Me	H	65. "	6- NHCOOBu-n	H
57. "	6- $\text{ONH}-\text{N}$  - COOEt	H	66. "	6- NHCOOBu-1	H
58. "	6- NHCOMe	H	67. "	5-O 	H
59. "	6- NHCOEt	H	68. "	6-O 	H
60. "	6- $\text{NHCOOC}_3\text{H}_7\text{-n}$	H	69. "	6- NO_2	H
61. "	6- $\text{NHCOOC}_3\text{H}_7\text{-1}$	H	70. $-\text{CH}_2-\text{ONO}_2$	H	H
62. "	6- NHCOOMe	H	71. "	5-O 	H
63. "	6- NHCOOEt	H	72. "	"	4- NO_2
			73. "	"	6- NO_2
R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃
74. $-\text{CH}_2-\text{ONO}_2$	5-O 	H	83. $-\text{CH}_2-\text{ONO}_2$	6- $\text{ONH}-\text{N}$ 	H
75. "	5-O 	H	84. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$ 	H
76. "	5-O 	H	85. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$  - COOEt	H
77. "	5-O 	H	86. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$ 	H
78. "	5-O 	H	87. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$ 	H
79. "	5-O 	H	88. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$ 	H
80. "	6- CONH_2	H	89. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$ 	H
81. "	6- CONHEt	H	90. "	6- $\text{CONH}-\text{N}$ 	H
82. "	6- CONH-Bu-n	H	91. "	6- NHCOMe	H

R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃	
92	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{ONO}_2$	6-NHCOEt	101	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{ONO}_2$	5-O- 	H
93	"	6-NHCOOEt	102	"	6-CONH ₂	H
94	"	6-Cl	103	"	6-CONHEt	H
95	"	6-NO ₂	104	"	6-CONH- 	H
96	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{ONO}_2$	H	105	"	6-CONH- 	H
97	"	5-O- 	106	"	6-CONH- 	H
98	"	5-O- 	107	"	6-NHCOMe	H
99	"	5-O- 	108	"	6-NHCOOEt	H
100	"	5-O- 	109	"	6-Cl	H
R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃	
110	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{ONO}_2)\text{ONO}_2$	H	119	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{ONO}_2)\text{ONO}_2$	6-NHCOMe	H
111	"	5-O- 	120	"	6-NHCOO ₃ H ₇ -n	H
112	"	5-O- 	121	"	6-NHCOOEt	H
113	"	5-O- 	122	"	6-Cl	H
114	"	5-O- 	123	"	6-NO ₂	H
115	"	5-O- 	124	$-\text{CH}(\text{Et})\text{ONO}_2$	6-Cl	H
116	"	6-CONH ₂	125	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{ONO}_2$	6-Cl	H
117	"	6-CONHEt	126	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{ONO}_2$	5-O- 	H
118	"	6-CONH- 	127	"	"	6-NO ₂

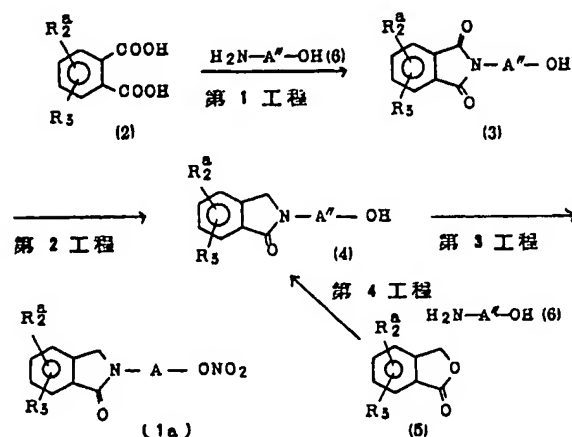
R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃
128. 	5-O  ONO ₂	H	137. 	5-CONH  ONO ₂	H
129. "	"	6-NO ₂	138. "	5-CONH  ONO ₂	H
130. 	"	"	139. "	5-CONH  ONO ₂	H
131. 	"	H	140. 	5-O  N-CHO	H
132. "	"	6-NO ₂	141. "	5-O  N-COCH ₃	H
133. "	5-O  CONH  ONO ₂	H	142. "	5-O  N-OOCH ₂ CH ₃	H
134. "	"	6-NO ₂	143. "	5-O  N-SO ₂ Me	H
135. 	"	H	144. "	5-O  N-CO 	H
136. "	"	6-NO ₂	145. "	5-O  N-OO- 	H

R ₁	R ₂	R ₃
146.  ONO ₂	5-OH	4-NHAc
147. "	5-OMe	4-NHAc
148. "	5-OMe	6-NHAc
149. "	5-OMe	6-NHCOOEt
150. "	5-OMe	4-Cl
151. "	5-OMe	6-Cl
152. "	5-OMe	6-Br
153. "	6-NHAc	H

本発明の前記一般式(1)を有するフタルイミジン誘導体は、以下に示す合成経路に従って製造することができる。

A 法

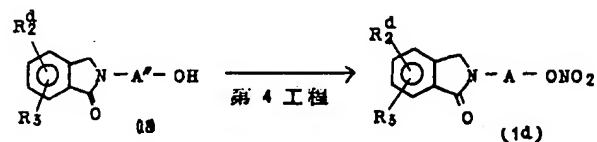
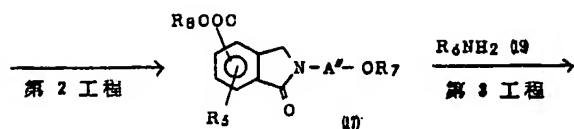
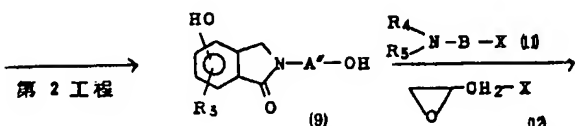
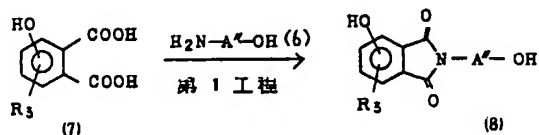
R₂ が水素原子、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基またはハロゲン原子を表わす R₂^a である場合



B 法

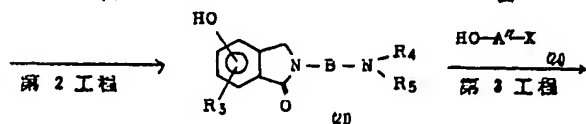
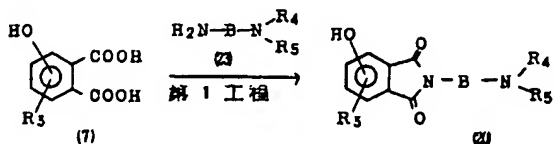
R_2 が式 $-O-B'-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$ 基あるいは置換基と

して水酸基および／若しくはニトロキシ基を有している低級アルコキシ基である R_2^b である場合。

C 法

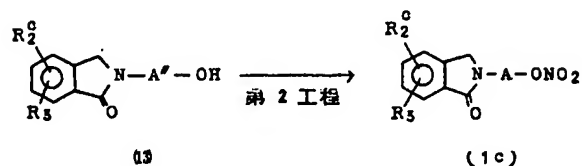
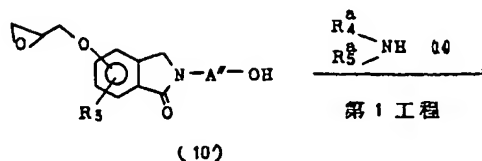
R_2 が式 $-O-A'-ONO_2$ 基である R_2^c である

場合

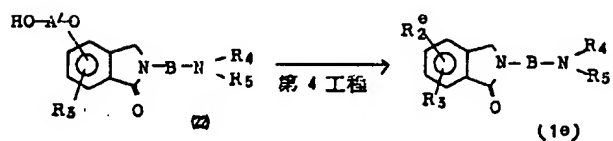
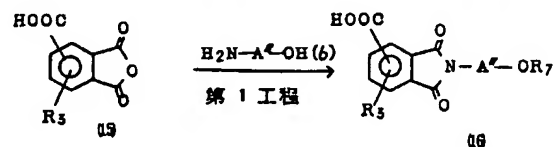
D 法

R_2 が式 $-O-CH_2-CH_2-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$ 基である R_2^d である

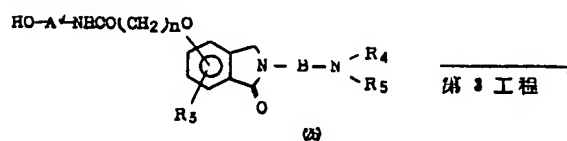
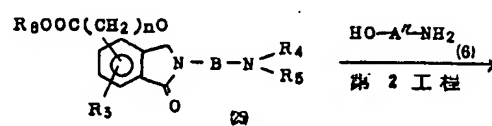
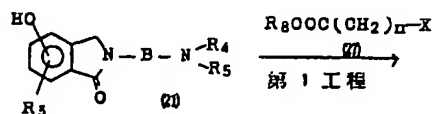
場合

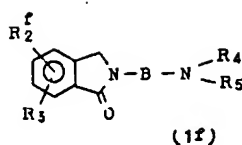
E 法

R_2 が式 $-CONH-R_6$ 基である R_2^d である場合

F 法

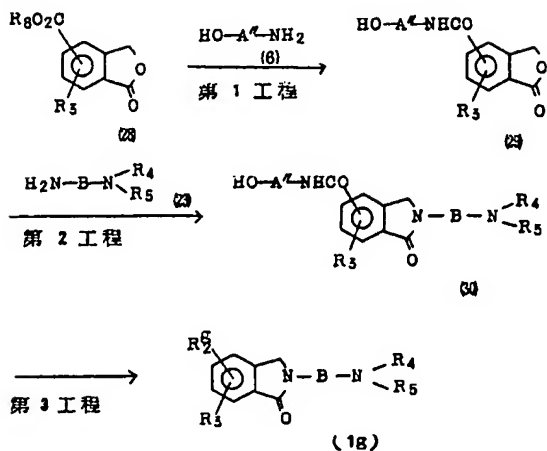
R_2 が式 $-O-(CH_2)_n-CONH-A'-ONO_2$ 基である R_2^f である場合



G 法

R_2 が式 $-\text{CONH}-A'-\text{ONO}_2$ 基である R_2^G である場

合



(24) を有する一般アミンと加熱下に反応させることによつて達成することができる。本反応を実施するにあつて、必要に応じて原料化合物をメタノール、エタノールなどの有機溶剤に溶解し、均一化して後、溶剤を留去して加熱を行なうこともできる。通常、反応温度は150乃至270℃であり、反応時間は10分乃至数時間である。

A 法 第2工程、B 法 第2工程、D 法 第2工程およびE 法 第2工程の還元反応は、常法に従つて前記一般式(3)、(8)、(24)または(24)を有するフタリイミド誘導体に、酢酸中、マグネシウム、スズ、亜鉛のような金属を還元剤として使用することによつて達成される。反応温度は100乃至130℃の加熱下であり、反応時間は1乃至10時間である。

B 法 第3工程、E 法 第3工程およびF 法 第1工程のアルキル化反応は、前記一般式(9)、(24)または(24)を有するオキシ化合物を一般式(10)、(24)または(24)を有するハロゲン化合物と塩基の存在下

上記式中、 A 、 A' 、 R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_2^d 、 R_2^e 、 R_2^f 、 R_2^g 、 R_3 、 R_4 、 R_4^a 、 R_4^b 、 R_5 、 R_5^a 、 R_5^b 、 R_6 、 B 、 B' および α は前述したものと同意義を示し、 $R_2^{b'}$ は置換基として2,3-エポキシプロポキシ基~~プロポキシ基~~を加えた上で、塩基分として水酸基および/若しくはニトロキシ基を有している低級アルコキシ基を除いて、前述した R_2^b と同意義を示し、 A' は置換分としてニトロキシ基の存在を除いて、前述した A と同意義を示し、 R_7 は水素原子またはアセチル、プロピオニル、ブチリルのような低級アルカノイル基を示し、 R_8 は水素原子またはメチル、エチルのような低級アルキル基を示し、 X は塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子を示す。

A 法 第1工程、B 法 第1工程、D 法 第1工程およびE 法 第1工程のイミド化反応並びにA 法 第4工程およびG 法 第2工程のイミジン化反応は常法に従つて前記一般式(2)、(7)若しくは(24)を有するフタル酸誘導体または一般式(5)若しくは(24)を有するフタライド誘導体を一般式(6)または

で反応させることによつて達成される。

反応は溶剤中で好適に実施することができるが、使用する溶剤は本反応に関与しなければ特に限定はなく、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのような脂肪族ジメチルアミド類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、メタノール、エタノールのようなアルコール類が好適である。使用する塩基としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、水素化ナトリウムのような水素化アルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基などがあげられる。反応温度は0乃至150℃、好ましくは室温乃至110℃で、反応時間は反応温度によつて異なるが、通常は30分乃至20時間である。

C法第1工程のエポキシ開裂反応は、一般式(10')を有するエポキシ化合物を一般式(4)を有するアミン類と反応させることによつて達成される。反応は溶剤中で好適に実施することができるが、使用する溶剤は本反応に關与しなければ特に限定はなく、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類が好適である。反応温度は通常、室温乃至使用する溶剤の沸点温度付近であり、反応時間は反応温度によつて異なるが、通常は10分乃至10時間である。

D法第3工程、F法第2工程およびG法第1工程のアミド化反応は、常法に従つて前記一般式(4)、(5)または(6)を有するカルボン酸あるいはそのエステル誘導体を一般式(4)または(6)を有するアミン類と加熱下に反応させることによつて達成される。反応温度は通常、100乃至150℃であり、反応時間は反応温度によつて異なるが30分乃至5時間である。

A法第3工程、B法第4工程、C法第2工程、D法第4工程、E法第4工程、F法第3工程お

た生成物を得ることもできる。

また、前記のオキシ化合物を常法に従つて、ハロゲン化合物となし、これをアセトニトリルのような溶剤中で、硝酸銀と室温乃至100℃で1乃至10時間反応させる方法によつても、目的のニトロエステル化合物を製造することができる。

以上の各工程の反応生成物は、反応終了後、常法に従つて反応混合物を減圧濃縮、戸過または抽出などの後処理を行なつて得ることができるが、さらにカラムクロマトグラフィー、再結晶法などによつて精製することができる。

発明の効果

本発明の前記一般式(1)を有するフタルイミジン誘導体は、前述したようにすぐれた薬理効果を示すが、以下にその薬理試験の結果を説明する。

側副血管拡張作用

(静脈内投与と門脈内投与の比較)

ベントバルビタールで麻酔したイヌを用いて、

よびG法第3工程の硝酸エステル化反応は、前記一般式(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)または(10)を有するオキシ化合物を硝酸エステル化剤と反応させることによつて達成される。本反応に使用される硝酸エステル化剤としては、発煙硝酸、発煙硝酸-無水酢酸混液または濃硝酸-濃硫酸混液などをあげることができる。反応は溶剤の存在下または不存在下で実施されるが、使用される溶剤としては、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルのような脂肪族エステル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、ジクロルメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類が好適である。通常、反応温度は-30℃乃至室温付近であり、反応時間は数分乃至数時間である。

なお、本硝酸エステル化反応においては、反応条件によつて、目的化合物の置換分R₃にニトロ基、置換分Aにニトロオキシ基が導入され

入内島らの方法〔Iriuchijima J., Koike H., Matsuda K.; Am. J. physiol. 218, 878~879 (1970)〕により頸動脈流域の側副血行機能を評価した。この標本にニログリセリンを静脈内投与すると、側副血管は拡張したが、門脈内投与した場合には、同じ側副血管拡張作用を要するには静脈内投与時の125倍量を要した。この結果はニログリセリンが肝臓により不活性化されやすい(first-pass effect)ためであると考えられる。

これに対し、本発明の化合物は有意な側副血管拡張作用を要し、その門脈内投与/静脈内投与の用量比がニログリセリンに比べて小さく、first-pass effectを受けにくいことが判明した。

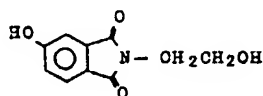
以上の薬理試験で説明したように、前記一般式(1)を有する本発明の化合物は、側副血行機能増大作用を有し、しかもfirst-pass effectを受けにくく、持続性であり、経口投与可能な虚血性心疾患治療剤として有用である。

本発明の目的化合物(1)の投与形態としては、経口投与の場合には錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、水剤、懸濁剤等があげられ、非経口投与の場合には注射剤、坐剤、パップ剤、テープ剤等があげられる。その使用量は症状、年齢、体重等により異なるが、通常、経口投与では成人に対して1日0.1乃至1.0g、好ましくは約0.3g乃至3.0gであり、1回または数回に分けて投与することができる。

次に本発明の化合物の実施例をあげて、さらに具体的に説明する。

実施例 1

N-2-ヒドロキシエチル-4-ヒドロキシ
フタルイミド



エタノール 20 ml に 4-ヒドロキシフタル酸 1.82 g (0.01 モル) および 2-アミノエタ

ンを留去する。残渣に水を加えよく撹拌すると結晶化、濾取、酢酸エチルより再結晶し、融点 120~121℃を有する白色結晶 2.3 g (78%) を得た。

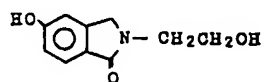
元素分析: $C_{14}H_{13}NO_6$ として

計算値, C, 57.73; H, 4.50; N, 4.82

実測値, C, 57.88; H, 4.47; N, 4.89

実施例 2

N-2-ヒドロキシエチル-5-ヒドロキシ
フタルイミジン



酢酸 750 ml に N-2-アセトキシエチル-4-アセトキシフタルイミド 4.37 g (0.15 モル) を加え、50~80℃に加温、撹拌下に亜鉛末 8.45 g (1.45 モル) を数回に分けて加える。ついで、反応物を 3 時間還流後、反応

ノール 0.61 g (0.01 モル) を加え、溶液を減圧下に濃縮してエタノールを留去、残渣物を 185~190℃に 50 分間加熱する。反応終了後、放冷すると結晶化し、1.80 g (92%) の白色針状晶として目的化合物を得た。酢酸エチルより再結晶、融点 181~182℃を示した。

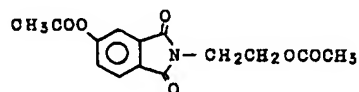
元素分析: $C_{10}H_9NO_4$ として

計算値, C, 57.97; H, 4.33; N, 8.76

実測値, C, 57.85; H, 4.35; N, 8.65

実施例 2

N-2-アセトキシエチル-4-アセトキシ
フタルイミド



ビリジン 100 ml に N-2-ヒドロキシエチル-4-ヒドロキシフタルイミド 2.07 g (0.1 モル)、および無水酢酸 3.08 g (0.3 モル) を加え、室温下に 3 時間撹拌後、減圧でビリジ

ン混合物を濾過し、濾液を減圧留去、残渣に水を加えて炭酸水素ナトリウムで中和後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮する。得られた油状物 (3.25 g) に 10% 塩酸 300 ml を加え、50~80℃に 4 時間撹拌する。反応終了後、溶液を減圧留去し、残渣をエタノールより再結晶し、融点 155~157℃を有する結晶 1.52 g (52.4%) を得た。

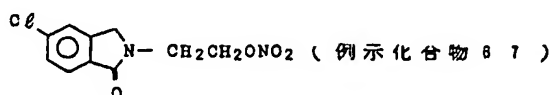
元素分析: $C_{10}H_{11}NO_5$ として

計算値, C, 62.18; H, 5.74; N, 7.25

実測値, C, 62.05; H, 5.71; N, 7.13

実施例 4

N-2-ニトロキシエチル-5-クロロフタ
ルイミジン



20~15℃に冷却した発煙硝酸 10 ml

中に N-2-ヒドロキシエチル-5-クロロフタルイミジン 0.8 g (2.83 ミリモル) を少しずつ加える。反応混合物を 30 分間攪拌した後、氷水中にめけ、炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 7.0 に調整し、析出する結晶を濾取、水洗、淡黄色粉末を得た。(0.87 g) さらにエーテルから 2 回再結晶を行ない、融点 88~89℃ を有する淡黄色針状結晶 0.15 g を得た。

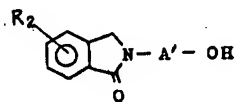
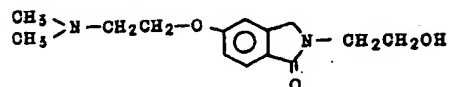
元素分析: $C_{10}H_9N_2O_4$ として

計算値, C, 46.80; H, 3.53; N, 10.82; O, 13.81

実測値, C, 46.78; H, 3.47; N, 10.83; O, 13.82

実施例 5

N-2-ヒドロキシエチル-5-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)フタルイミジン



第 1 表

融点 (°C)	R ₂	-A'-OH	元素分析 (計算値/実測値)
011	5-O-		$C_{17}H_{24}N_2O_5$ C, 61.68; H, 7.95; N, 8.20 C, 61.75; H, 7.88; N, 8.00
011	5-O-		$C_{16}H_{22}N_2O_4$ C, 62.72; H, 7.24; N, 8.14 C, 62.50; H, 7.18; N, 8.40

実施例 6

N-2-ニトロキシエチル-5-(2-モルホリノエトキシ)フタルイミジン

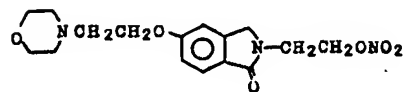
乾燥ジメチルホルムアミド 40 ml に水素化ナトリウム (55%) 0.88 g (0.0156 モル) を室温で加え、30 分間攪拌後、N-2-ヒドロキシエチル-5-ヒドロキシフタルイミジン 3.0 g (0.0155 モル) を室温にて徐々に加え 1 時間攪拌する。これにジメチルアミノエチルクロリド 1.83 g (0.017 モル) を加え、室温にて 1 時間攪拌後、100℃ に温度を上昇させ 3 時間攪拌する。反応終了後、ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に少量の水を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、クロロホルムを留去し、油状物 2.6 g (83.4%) を得た。

元素分析: $C_{14}H_{20}N_2O_5$ として

計算値, C, 63.61; H, 7.63; N, 10.60

実測値, C, 63.21; H, 7.48; N, 10.45

実施例 5 に準じて反応を行ない第 1 表に記載した化合物を得た。



(例示化合物 31)

-15℃~-10℃ に冷却した炭酸水 10 ml 中に N-2-ヒドロキシエチル-5-(2-モルホリノエトキシ)フタルイミジン 1.5 g (4.9 ミリモル) を少しずつ加える。反応混合物を 1 時間攪拌した後、氷水中にめけ、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出を行ない、水洗、乾燥後、濃縮してシリカゲルクロマトグラフィー〔溶出溶媒: 酢酸エチル-エタノール (3:1)〕で精製を行ない、さらに酢酸エチルより再結晶し、融点 88~87℃ の結晶 0.99 g (58.3%) を得た。

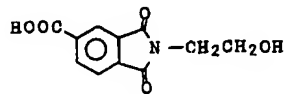
元素分析: $C_{16}H_{21}N_3O_6$ として

計算値, C, 54.69; H, 5.02; N, 11.86

実測値, C, 54.68; H, 5.01; N, 11.81

実施例 7.

N-2-ヒドロキシエチル-4-カルボキシ
フタルイミド



4-カルボキシフタル酸無水物 5.76 g (0.03 モル)、2-アミノエタノール 1.83 g (0.03 モル) の混合物を 160~170℃ に 2 時間加熱する。冷却後、反応物をクロロホルム-メタノールの混合液にとかし、少量の不溶物を濾去する。濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン (8:1:1)〕で精製を行い、融点 131~134℃ を有する結晶 2.5 g (49.6%) を得た。

元素分析：C₁₁H₉NO₅ として

有する結晶 0.33 g (10.8%) を得た。

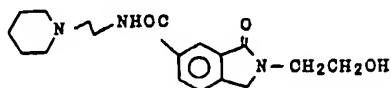
元素分析：C₁₂H₁₃NO₄ として

計算値、C, 61.27; H, 5.57; N, 5.96

実測値、C, 61.19; H, 5.71; N, 5.90

実施例 8.

N-2-ヒドロキシエチル-6-(N-ビベ
リジノエチル)カルバモイルフタルイミジン



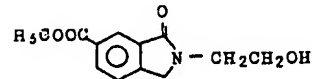
N-2-ヒドロキシエチル-6-メトキシカルボニルフタルイミジン 3.6 g (13 ミリモル) および 2-アミノエチルビベリジン 3.68 g (28.8 ミリモル) の混合物を 120~130℃ に 3 時間加熱する。冷却後、反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチル-トリエチルアミン-~~メタノール~~ (8:1:1)〕で精製し、融点 137~138℃

計算値、C, 56.17; H, 3.86; N, 5.94

実測値、C, 56.38; H, 3.99; N, 6.14

実施例 9.

N-2-ヒドロキシエチル-6-メトキシカ
ルボニルフタルイミジン



酢酸 4.7 ml に N-2-ヒドロキシエチル-4-カルボキシフタルイミド 3.08 g (0.013 モル) 亜鉛末 4.77 g (0.073 モル) を加え、攪拌下に 3 時間還流する。冷却後、反応物を濾過し濾液を減圧濃縮後、ジアゾメタン 10 滴テトラヒドロフラン溶液 0.02 モル相当量を加え、1 時間放置する。減圧下にテトラヒドロフランを留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：クロロホルム-メタノール (1:1)〕で精製を行い、融点 99~101℃ を

有する結晶 2.8 g (45.1%) を得た。

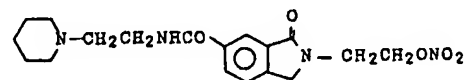
元素分析：C₁₈H₂₅N₃O₅ として

計算値、C, 65.23; H, 7.60; N, 12.88

実測値、C, 64.97; H, 7.53; N, 12.48

実施例 10.

N-2-ニトロキシエチル-6-(N-ビベ
リジノエチル)カルバモイルフタルイミジン



(例示化合物 55)

-10℃ に冷却した発煙硝酸 10 ml 中に N-2-ヒドロキシエチル-6-(N-ビベリジノエチル)カルバモイルフタルイミジン 1 g (3 ミリモル) を酢酸エチル 2 ml に溶解した溶液を加える。反応混合物を 1 時間攪拌した後、氷水中にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、酢酸エチルを留去し、得られた結晶をメタノール-酢酸エチ

ルより再結晶し、融点 $134 \sim 135^\circ\text{C}$ を有する結晶 0.339 (28.8%) を得た。

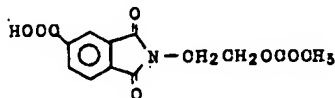
元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ として

計算値, C, 57.44 ; H, 8.43 ; N, 14.88

実測値, C, 57.37 ; H, 8.20 ; N, 14.73

実施例 11

N-アセトキシエチル-4-カルボキシフタルイミド



テトラヒドロフラン 400 ml に 4-カルボキシルフタル酸無水物 3.84 g (0.2 mol) を溶解し、2-アミノエタノール 2.44 g (0.4 mol) を加え、2時間還流する。ついで、減圧下にテトラヒドロフランを留出し、残渣に無水酢酸 4.08 g (4 mol) を加え、8時間還流する。反応混合物を減圧下に濃縮後、残渣を水に加え

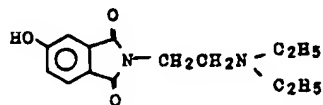
元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ として

計算値 C, 57.73 ; H, 4.50 ; N, 4.81

実測値 C, 57.62 ; H, 4.48 ; N, 4.66

実施例 12

N-2-ジエチルアミノエチル-4-ヒドロキシフタルイミド



4-ヒドロキシフタル酸 4.2 g (0.02 mol) ジエチルアミノエチルアミン 2.3 g (0.02 mol) の混合物を 170°C に2時間加熱する。反応終了後、放冷すると結晶化、酢酸エチルより再結晶し、融点 $162 \sim 163^\circ\text{C}$ を有する結晶 3.66 g (76%) を得た。

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ として

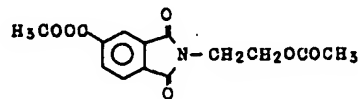
計算値, C, 64.10 ; H, 6.92 ; N, 10.68

実測値, C, 64.30 ; H, 6.85 ; N, 10.51

酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、酢酸エチルを留去し、得られた目的物を精製することなく次の反応に使用した。

実施例 12

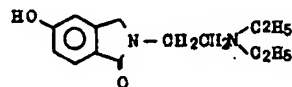
N-2-アセトキシエチル-4-メトキシカルボニルフタルイミド



メタノール 300 ml に前配のアセート体を溶解し、攪拌下にジアゾメタンのエーテル溶液 (0.21 mol 相当量) を加え、一夜放置後、メタノールを留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン ($3:1$)〕で精製を行ない、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、融点 $80 \sim 82^\circ\text{C}$ を有する結晶 3.72 g (63.8%) を得た。

実施例 14

N-2-ジエチルアミノエチル-5-ヒドロキシフタルイミジン



酢酸 500 ml に N-2-ジエチルアミノエチル-4-ヒドロキシフタルイミド 2.6 g (0.1 mol) を加え、 $50 \sim 60^\circ\text{C}$ に加熱、攪拌下に亜鉛末 8.54 g (1 mol) を数回に分けて加える。ついで、温度を上昇し、3時間還流後、反応物を冷却し、母液を減圧留去、残渣に水を加えて炭酸水素ナトリウムで中和後、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒: クロロホルム-メタノール ($5:1$)〕により精製を行ない油状物 1.11 g (44.7%) を得た。

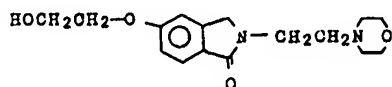
元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 C, 67.71; H, 8.12; N, 11.28

実測値 C, 67.59; H, 8.04; N, 11.31

実施例 15

N-2-モルホリノエチル-5-(2-ヒドロキシエトキシ)フタルイジン



ジメチルホルムアミド 30 ml に水素化ナトリウム (55%) 0.44 g (0.01 モル) を加え 30 分間攪拌後、N-2-モルホリノエチル-5-ヒドロキシフタルイジン 2.6 g (0.01 モル) を加え、1 時間攪拌する。これに 2-ブロモエタノール 1.3 g (0.01 モル) を加え、70℃ に 4 時間攪拌する。反応終了後、ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に少量の水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後、酢酸エチルを留去し、得られる油状物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：クロロホルム-メタノール (5:1)] で精製を行ない、ヘキサンで結晶化し、さらに酢酸エチルより再結晶し、融点 143~144℃ を有する結晶 0.4 g (20.6%) を得た。

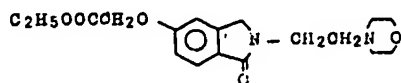
元素分析：C₁₆H₂₀N₂O₆ として

計算値, C, 48.48; H, 5.09; N, 14.14

実測値, C, 48.58; H, 5.16; N, 13.98

実施例 17

N-2-モルホリノエチル-5-(エトキシカルボニルメトキシ)フタルイジン



ジメチルホルムアミド 30 ml に水素化ナトリウム (55%), 0.44 g (0.01 モル) を加

ラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：クロロホルム-メタノール (10:1)] により精製を行ない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、融点 120~123℃ を有する結晶 0.35 g (11.4%) を得た。

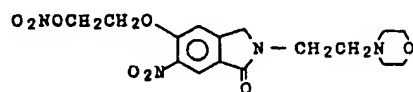
元素分析：C₁₆H₂₂N₂O₄ として

計算値, C, 62.72; H, 7.24; N, 8.14

実測値, C, 62.52; H, 7.10; N, 8.01

実施例 18

N-2-モルホリノエチル-5-(2-ニトロキシエトキシ)-6-ニトロフタルイジン



(例示化合物 132)

-20~-15℃ に冷却した発煙硝酸 1.5 ml に N-2-モルホリノエチル-5-(2-ヒドロキシエトキシ)フタルイジン 1.5 g (5 ミリモル) を加える。反応混合物を 1 時間攪拌した

え、10 分間攪拌後、N-2-モルホリノエチル-5-ヒドロキシフタルイジン 2.6 g (0.01 モル) を加えて 1 時間攪拌後、クロロ酢酸エチルを滴下し、80~70℃ に 4 時間加温する。反応物を減圧で濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー [溶出溶媒：クロロホルム-メタノール (10:1)] で精製を行ない油状物を得る。ヘキサンで結晶化後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、融点 86~87℃ の結晶 2.5 g (71.8%) を得た。

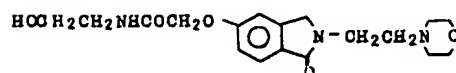
元素分析：C₁₈H₂₄N₂O₆ として

計算値, C, 62.05; H, 6.94; N, 8.04

実測値, C, 62.41; H, 6.69; N, 7.81

実施例 19

N-2-モルホリノエチル-5-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメトキシフタルイジン



N-2-モルホリノエチル-5-エトキシカルボニルメトキシフタリイミジン1.7g(5ミリモル)および2-アミノエタノール0.8g(10ミリモル)の混合物を130~140℃に30分間加熱する。冷却後、ヘキサンを加え結晶化し、エタノールより再結晶して融点157~158℃を有する結晶1.4g(77.1%)を得た。

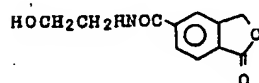
元素分析: $C_{18}H_{25}N_3O_5$ として

計算値, C, 59.49; H, 6.88; N, 11.56

実測値, C, 59.63; H, 7.15; N, 11.29

実施例18.

5-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル
フタライド



5-エトキシカルボニルフタライド200g

アミノエチルモルホリン0.24g(1.8ミリモル)の混合物を190~200℃に8時間加熱する。冷却後反応物を-15~-10℃に冷却した発煙硝酸5ml中に加える。反応混合物を1時間攪拌した後、氷水中にわけ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出を行ない、水洗、乾燥後、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒: 酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン(8:0.5:0.5)〕で精製を行ない、油状物80mg(11.7%)を得た。

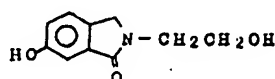
元素分析: $C_{17}H_{22}N_4O_6 \cdot 1/2 H_2O$ として

計算値, C, 52.70; H, 5.98; N, 14.46

実測値, C, 52.52; H, 6.26; N, 14.33

実施例21.

N-2-ヒドロキシエチル-6-ヒドロキシ
フタリイミジン



(0.011モル)および2-アミノエタノール0.87g(0.011モル)の混合物を130℃に2時間加熱する。冷却後、反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒: 酢酸エチル-メタノール(8:1)〕により精製を行ない、融点180~182℃を有する結晶0.4g(18.1%)を得た。

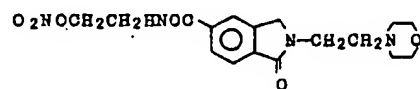
元素分析: $C_{11}H_{11}NO_4$ として

計算値, C, 59.72; H, 5.01; N, 8.33

実測値, C, 59.62; H, 5.08; N, 8.32

実施例20.

N-2-モルホリノエチル-5-(2-ニト
ロキシエチル)カルバモイルフタリイミジン



(例示化合物137)

5-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル
フタライド0.4g(1.8ミリモル)および2-

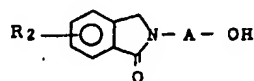
6-ヒドロキシフタライド1.0g(8.7ミリモル)および2-アミノエタノール0.41g(8.7ミリモル)の混合物を攪拌下、190~200℃に1時間加熱する。冷却後、少量のエタノール-ジクロメタンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒: ジクロメタン-エタノール(20:1)〕により精製を行ない、得られた油状物をさらにエタノールで結晶化せしめ、融点187~189℃の淡黄色プリズム晶0.86g(47.6%)を得た。

元素分析: $C_{10}H_{11}NO_5$ として




計算値, C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25

実測値, C, 62.39; H, 5.46; N, 7.13

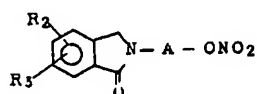
実施例21.に準じて反応を行い、第2位の化合物を得た。









第 2 表

融点(°C)	R ₂	-A'-OH	元素分析	計算値 実測値
174-176	6-NH ₂	 OH	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ C, 62.46; H, 6.29; N, 14.57 C, 62.57; H, 6.21; N, 14.41	
95-96	6-Cl	 OH	C ₁₁ H ₁₂ NO ₂ Cl C, 58.54; H, 5.36; N, 6.21; Cl, 15.71 C, 58.50; H, 5.28; N, 6.15; Cl, 15.56	
146-148	6-Cl	 OH	C ₁₁ H ₁₂ NO ₃ Cl C, 54.67; H, 5.01; N, 5.80; Cl, 14.87 C, 54.81; H, 4.78; N, 5.72; Cl, 14.74	

実施例 4, 6, 16 に準じて反応を行い第 3 表および第 4 表の化合物を得た。



第 3 表

例示化合物 NO	融点(°C)	R ₂	R ₃	A-ONO ₂	元素分析 (計算値 実測値)
1	95~96	H	H	 ONO ₂	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄ C, 54.05; H, 4.54; N, 12.81 C, 52.88; H, 4.55; N, 12.76
8A	105~106	6-NO ₂	H	 ONO ₂	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₆ C, 44.85; H, 3.40; N, 15.73 C, 44.75; H, 3.22; N, 15.71
5A	194~195	6-NHCOCH ₃	H	 ONO ₂	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₅ C, 51.81; H, 4.89; N, 15.06 C, 51.81; H, 4.56; N, 14.80
6A	101~102	6-Cl	H	 ONO ₂	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₄ Cl C, 46.80; H, 3.53; N, 10.82; Cl, 12.81 C, 46.78; H, 3.41; N, 10.76; Cl, 12.79
20	53~55	5-O 	H	 ONO ₂	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅ C, 58.44; H, 6.64; N, 12.03 C, 58.46; H, 6.67; N, 11.69

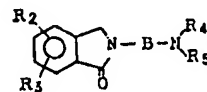
例示化 合物NO	融点(°C)	R ₂	R ₃	A-ONO ₂	元素分析	計算値 実測値
45	161~163	4-NO ₂	5-OH	ONO ₂	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₇	C, 42.41; H, 3.20; N, 14.84 C, 42.46; H, 3.08; N, 14.74
47	170~172	6-OH	7-NO ₂	ONO ₂	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₇	C, 42.41; H, 3.20; N, 14.84 C, 42.55; H, 3.41; N, 14.68
48	181~182	5-NO ₂	6-OH	ONO ₂	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₇	C, 42.41; H, 3.20; N, 14.84 C, 42.51; H, 3.24; N, 14.65
2	135~136	4-NO ₂	5-OMe	ONO ₂	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₇	C, 44.46; H, 3.73; N, 14.14 C, 44.37; H, 3.53; N, 14.12
3	165~166	5-OMe	6-NO ₂	ONO ₂	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₇	C, 44.45; H, 3.73; N, 14.14 C, 44.85; H, 3.77; N, 14.33

例示化 合物NO	融点(°C)	R ₂	R ₃	A-ONO ₂	元素分析	計算値 実測値
94	70~72	6-O ₂	H	ONO ₂	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₄ Cl	C, 48.81; H, 4.10; N, 10.25; Cl, 13.10 C, 48.82; H, 4.04; N, 10.28; Cl, 12.98
110	68~69	H	H	ONO ₂	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₇	C, 44.45; H, 3.73; N, 14.14 C, 44.23; H, 3.76; N, 13.97
122	156~157	6-NO ₂	H	ONO ₂	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₉	C, 38.61; H, 2.95; N, 18.37 C, 38.61; H, 2.89; N, 18.20
108	126~127	6-O ₂	H	ONO ₂	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₅ Cl	C, 46.09; H, 3.87; N, 8.77; Cl, 12.27 C, 45.84; H, 3.78; N, 9.74; Cl, 12.28
122	86~87	6-O ₂	H	ONO ₂	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₇ Cl	C, 38.84; H, 3.04; N, 12.87; Cl, 10.89 C, 38.72; H, 2.99; N, 12.87; Cl, 10.88

例示化 合物NO	融点(°C)	R ₂	R ₃	-A-ONC ₂	元素分析 (計算値) (実測値)
21	0.11	5-O \sim N $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	H	✓ ONO ₂	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₅ C, 54.36; H, 6.19; N, 13.59 C, 54.16; H, 6.15; N, 13.56
52	118~120	5-CONH \sim N $\begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	H	✓ ONO ₂	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₆ C, 53.96; H, 5.86; N, 14.82 C, 53.71; H, 5.57; N, 14.41
53	114~116	6-CONH \sim N $\begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	H	✓ ONO ₂	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₆ · 1/2 H ₂ O C, 52.70; H, 5.98; N, 14.48 C, 52.51; H, 5.99; N, 14.22



第 4 表



例示化 合物NO	融点(°C)	R ₂	R ₃	B-N $\begin{smallmatrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{smallmatrix}$	元素分析 (計算値) (実測値)
134	132~133	5-O \sim CONH \sim N $\begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	6-NO ₂	✓ N $\begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₉ C, 47.88; H, 5.11; N, 15.45 C, 47.76; H, 5.47; N, 14.99
136	66~68	5-O \sim CONH \sim N $\begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	6-NO ₂	✓ N $\begin{smallmatrix} \text{O}_2\text{H}_5 \\ \text{O}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₈ C, 49.20; H, 5.73; N, 15.94 C, 49.50; H, 5.20; N, 15.75
137	108~110	5-CONH \sim N $\begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	H	✓ N $\begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₆ · 1/2 H ₂ O C, 52.70; H, 5.98; N, 14.48 C, 52.52; H, 6.28; N, 14.63

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.